

SOUČASNÉ A PERSPEKTIVNÍ MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE BIPOLÁRNÍ PORUCHY

souborný článek

Eva Češková^{1,2,3,4}

¹CEITEC-MU

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KIO LF University Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie FN Ostrava

Kontaktní adresa:

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno-Bohunice
e-mail: eva.ceskova@gmail.com

Podpořeno projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)
z Evropského fondu regionálního
rozvoje.

SOUHRN

Češková E. Současné a perspektivní možnosti farmakoterapie bipolární poruchy

Bipolární porucha (BP) je závažné, chronické, multifaktoriální onemocnění. Neurobiologie BP zahrnuje narušenou neuroplasticitu na více úrovních: genetické, na úrovni intracelulárního přenosu signálu, mikrostrukturální, makrostrukturální a konečně až na úrovni behaviorální, kognitivní a psychosociální. Lithium zůstává základní léčbou BP. Má antimanický, antidepresivní, antisuicidální, profylaktický a neuroprotektivní efekt. Doporučené léčebné postupy u akutní mánie zůstávají téměř stejné. První volba zahrnuje lithium, valproát a některá atypická antipsychotika v monoterapii nebo v kombinaci se stabilizátory nálady. Jako první volba v léčbě bipolární deprese zůstává monoterapie lithiem, lamotriginem a quetiapinem a kombinace olanzapinu se specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo kombinace lithium/valproát a SSRI/bupropion. Otázka podávání antidepresiv je nadále kontroverzní. První volbu při udržovací léčbě představuje lithium, lamotrigin, valproát, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, dlouhodobě účinkující injekční risperidon a ziprasidon jako přídatná léčba. Volba mezi uvedenými možnostmi je dána typem iniciální fáze a převažujících fází v dlouhodobém průběhu. V prevenci manických epizod je účinnější lithium, valproát a atypická antipsychotika, v prevenci deprese lamotrigin. Vhodná je kombinace lithia a lamotriginu. Při udržovací léčbě je velmi důležitá otázka

SUMMARY

Češková E. Current and future possibilities in the pharmacotherapy of bipolar disorder

Bipolar disorder (BD) is a severe, multifactorial, and chronic mental illness. Neurobiology of BP includes impaired neural plasticity at multiple levels: genetic, intracellular signalling, microstructural, macrostructural and behavioural, cognitive, and psychosocial levels. Lithium is a major treatment of BD. Lithium has antimanic, antidepressive, antisuicidal, prophylactic and neuroprotective properties. The recommendations for the management of acute mania remain largely unchanged. Lithium, valproate, and several atypical antipsychotics in the monotherapy or combination with mood stabilizers are first-line treatments. For the management of bipolar depression, lithium, lamotrigine, and quetiapine monotherapy, as well as olanzapine plus selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), and lithium or valproate plus SSRI/bupropion remain first-line options. Still, the use of antidepressants is controversial. Lithium, lamotrigine, valproate, olanzapine, quetiapine, aripiprazol, long-acting injections of risperidone and ziprasidone as adjunctive treatment continue to be first-line options for maintenance treatment of BD. The choice between given possibilities is guided by the first phase or prevailing phases in long-term course. Prophylaxis for mania is more effective with lithium, valproate and atypical antipsychotics, prophylaxis for depression lamotrigine. Combination treatment with lithium and lamotrigine seems to be advantageous. In the

snášenlivosti a bezpečnosti. Nové léčebné možnosti otvírá znalost neurobiologie onemocnění.

Klíčová slova: bipolární porucha, neurobiologie, doporučené postupy léčby, lithium.

long-term treatment the tolerability and safety are very important issue. New therapeutic possibility will be given by understanding of neurobiology.

Key words: bipolar disorder, neurobiology, treatment guideline, lithium.

ÚVOD

Éra psychofarmakologie znamenala enormní přínos k léčbě, vedla ke změně obrazu a postojů k psychiatrii a v neposlední řadě byla stimulem pro výzkum etiopatogeneze psychických poruch. V počátcích psychofarmakologické éry, v 70. letech 20. století mělo bývalé Československo v této oblasti významnou pozici. Byla vyvinuta, syntetizována a uvedena do praxe originální československá psychofarmaka.¹ První dekáda psychofarmakologické éry (1949 až 1958) byla nejúspěšnější. Byl objeven první stabilizátor nálad, lithium, první antipsychotikum a dvě první antidepressiva. Hodnocení účinku spočívalo na nestandardizovaném, klinickém pozorování. V následujících dekádách začaly být postupně užívány standardizované metody hodnocení, sofistikované statistické analýzy, byly definovány etické principy výzkumu. V souvislosti s BP je zajímavé, že od zavedení lithia nebyla vyvinuta žádná specifická látka určená pro léčbu BP. Vývoj nových psychofarmak se stal drahým a neziskovým a začal stagnovat. Z velkého množství potenciálních kandidátních molekul jenom minimální počet projde úspěšně preklinickou i klinickou fází, je schválen a dostane se na trh. Doba vývoje je 12–15 let a cena se pohybuje kolem několika miliard US dolarů. Vzhledem k tomu řada velkých farmaceutických firem redukovala finanční podporu vývoje nových CNS látek.^{2,3}

DEFINICE A EPIDEMIOLOGIE BP

BP je závažné chronické onemocnění. Vulnerabilita (daná vývojovými odchylkami) vede k odlišným vlastnostem neurálních sítí a v interakci se zevními faktory vede ke změnám v chemismu mozku, které se projevují symptomy. Celoživotní prevalence BP je 1–2%. BP je spojena s vysokou komorbiditou (psychickou i tělesnou), s vysokou mortalitou (převážně na kardiovaskulární onemocnění) a s přetrvávající kognitivní dysfunkcí. Častou komorbiditou je diabetes, obezita a hypertenze. U žen bývá častá migréna, která se vyskytuje v normální populaci u 9–15%, u BP 16–54% a nemoci štítné žlázy. Komorbidita je spojena s horším průběhem, prognózou a zvýšeným užíváním zdravotnických služeb.⁴ V malé brněnské studii jsme provedli retrospektivní analýzu chorobopisů nemocných s BP konsekutivně hospitalizovaných na psy-

chiatrické klinice v Brně v průběhu let 2005–2006. U souboru 71 (34 mužů, 37 žen) nemocných hospitalizovaných ve sledovaném období jsme zjistili vysokou komorbiditu. Hypertenzí trpělo 20% souboru (24% mužů a 16% žen), hypothyroidismus byl zaznamenán pouze u žen (30%), diabetes u 6% (9% mužů a 3% žen).⁵ Dle literatury je udávaná prevalence diabetu typu 2 v rozmezí 8–17%, tj. více než třikrát než v normální populaci, a predikuje vážnější průběh.⁶ Nedávno vyšla práce s názvem Bipolární porucha – endokrinní onemocnění? Autoři zdůrazňují, že abnormality glukózového metabolismu se vyskytují u neléčených, nově diagnostikovaných nemocných, i když je glykovaný hemoglobin HbA1c v normě, a domnívají se, že orální glukózový toleranční test by mohl sloužit jako diagnostický test u BP. Uvádí řadu možných společných patofyziologických faktorů např. narušení stresové osy, dysfunkci purinergního systému, mitochondriální dysfunkci, zánětlivé projevy.⁷

NEUROBIOLOGIE BP

Neurobiologii lze sledovat na více úrovních.⁸ Nejvyšší úroveň behaviorální, kognitivní a psychosociální zahrnuje manické a depresivní příznaky, kognitivní deficit a špatné fungování. Na makrostrukturální úrovni nacházíme nejčastěji subkortikální hyperintenzity bílé hmoty mozkové, méně konzistentně snížení objemu některých mozkových struktur (amygdala, hipokampus) a funkční změny v oblasti prefrontálního kortexu a kortexu předního cingula. Na mikrostrukturální úrovni je popisována narušená synaptogeneze, snížení synaptické denzity a konektivity, zánik synapsí, neurální a gliální atrofie/smrt. Strukturální změny jsou provázány změnami chemismu mozku. V popředí je alterace dopaminu, pro kterou svědčí efekt antagonistů dopaminu a reserpinu na rozvoj manických a depresivních stavů. S dopaminem úzce souvisí glutamát. Bylo popsáno zvýšení hladin glutamátu, dále pro jeho úlohu svědčí léčebný efekt ketaminu, antagonisty NMDA typu glutamátových receptorů u uni- a bipolární deprese. Také účinnost lithia je spojována s jeho vlivem na glutamatergní systém – lithium zvyšuje například vychytávání glutamátu a zabraňuje glutamatergní toxicitě. Dále byly prokázány poruchy purinového metabolismu, fosfolipáz

(hydrolytické enzymy štěpící fosfolipidy) a peroxidace (degradace lipidů). Nález v likvoru částečně koreluje s nálezem na periférii. Na úrovni intracelulární dochází ke zvýšení intracelulárního kalcia. Konzistentně je popisována dysfunkce mitochondrií, jejichž základní funkcí je produkce energie pro organismus, a dysfunkce endoplasmatického retikula, zodpovědného za syntézu důležitých molekul, lipidů a proteinů. Předpokládá se, že malé poruchy mitochondriálních funkcí mohou způsobovat změny synaptické plasticity. Z našich autorů se dlouhodobě mitochondriální dysfunkcí u psychických poruch zabývají pracovníci pražské psychiatrické kliniky.⁹ V neposlední řadě hraje nepochybně úlohu zvýšený oxidační stres, jeho výrazné projevy jsou hlavně v oblastech mozku bohatých na dopamin, jako je prefrontální kortex. Je nacházena dysfunkce neurotrofinů, porucha kaskády řady sekundárních posílů (cyklické adenosin monofosfatázy, cAMP, glykogénsyntáza kinázy 3, pro-apoptického enzymu, protein-kinázy C. Na úrovni genetiky je polymorfismus řady genů spojován s BP, které se překrývají se schizofrenií. Dle recentní metaanalýzy žádný kandidátní gen není signifikantně spojen s rozvojem BP po korekci po mnohonásobné testování.

KLINICKÝ OBRAZ

K základním příznakům depresivní poruchy patří depresivní nálada (abnormní vzhledem k jedinci, trvající déle než dva týdny a ovlivňující fungování nemocného na subjektivní a/nebo objektivní úrovni), ztráta zájmu nebo prožitku radosti, snížení energie a zvýšená únava, dále ztráta sebedůvěry, výčitky, sebevražedné úvahy a jednání, nesoustředivost, nerozhodnost, útlum nebo agitovanost, poruchy spánku a chuti k jídlu. Mánie a hypomnie tvoří klinický protipól.

LÉČBA BP

Dle současných obecných trendů by léčba měla být založena na důkazech, což v praxi znamená, že bychom měli jako první volbu preferovat léčbu, která je prokazatelně účinnější než placebo v kontrolovaných randomizovaných studiích a jejíž efekt by měl být měřitelný. Dále by měla léčba zahrnovat psychosociální intervence, u BP zaměřené na minimalizaci destabilizujících faktorů a psychoedukaci zaměřenou na prevenci recidiv. U konkrétního nemocného volíme léčebný postup dle klinického obrazu, individuální snášenlivosti, bezpečnosti a individuální farmakokinetiky.

Nejnovější doporučené léčebné postupy u akutní mánie zůstávají téměř stejné. První volba zahrnuje lithium, valproát a antipsychotika s preferencí antipsychotik druhé generace včetně nejnovějších přicházejících na trh v monoterapii. Kombinaci antipsychotik s uvedenými stabilizátory nálady používáme u závažnější nebo psychotické formy.^{10,11}

Doporučené postupy v léčbě deprese jsou nejdynamičtější. První volba spočívá v monoterapii lithiem, lamotriginem, quetiapiinem (v některých zemích také novým antipsychotikem druhé generace lurasidonem) a v kombinaci olanzapinu a SSRI, lithium/valproát a SSRI/bupropion. Podávání antidepresiv zůstává nadále kontroverzní.^{10,11}

Smíšené stavy nejsou uváděny ve všech doporučených postupech. V DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) je smíšený stav uváděn jako specifikační. Je nedostatek studií, které by byly cíleny na účinnost léčby u smíšených stavů. Nejvíce důkazů je pro efekt monoterapie aripiprazolem (asenapinem), karbamazepinem s pozvolným uvolňováním, valproátem, olanzapinem a ziprasidonem.¹²

První volba při udržovací léčbě je prezentována lithiem, lamotriginem, valproátem, olanzapinem, quetiapiinem, aripiprazolem, ziprasidonem (tento jako adjuvantní léčba) a depotním risperidonem. Volba je dána typem iniciální a převažujícími fázemi. V prevenci mánie je účinnější lithium, valproát a antipsychotika druhé generace, v prevenci deprese lamotrigin, proto je výhodná a relativně častá kombinace lithia a lamotriginu. Do dlouhodobých studií hodnotících efekt udržovací léčby byli zařazeni většinou respondenti na akutní léčbu, proto se jeví optimální pokračovat ve stejné léčbě, která byla účinná v léčbě akutní fáze.^{11–13}

Lithium je nejstarším lékem v léčbě BP a je účinné ve všech fázích nemoci. Má efekt antimanický,¹⁴ antidepresivní, antisuicidální,¹⁵ augmentační¹⁶ a hlavně preventivní (thymoprotéktický).^{17,18} V poslední době je vyvíjena velká snaha identifikovat genetické markery lithiové odpovědi, jak dokazuje založení mezinárodního konsorcia zaměřeného na genetiku lithia (ConLiGen – International Consortium on Lithium Genetics). Je zvažován i jeho neuroprotektivní efekt, některé studie ukazují zvýšení objemu šedé hmoty mozku a hladin N-acetylaspartátu při jeho podávání.¹⁹ Hlavní mechanismus účinku lithia je zřejmě ovlivnění intracelulárního přenosu signálu souvisejícího s kalciumem. Lithium je dle nové nomenklatury multifunkční látka (LimF), která účinkuje na aktivních místech řady enzymů. Lithium je schváleno v indikaci mánie (FDA, Food and Drug Administration a EMA, European Medicines Agency), rekurentní deprese, agresivní a sebepoškozující jednání (EMA). Na preklinické úrovni lithium inhibuje inositol monofosfatázu, adenylcyklázu, guanosinmonofosfatázu a glykogen syntáza kinázu 3, což má za následek depleci inozitolu a snížení cyklického adenosinmonofosfátu v mozku. Dále v animálním modelu zvyšuje aktivitu serotoninu a acetylcholinu a moduluje intracelulární přenos signálu. Humánní studie ukazují široký efekt ve všech mozkových oblastech.²⁰

Zvláště při dlouhodobé léčbě přichází do popředí zájmu snášenlivost a bezpečnost. Dlouhodobou profylaktickou léčbu vyžaduje řada žen v reprodukčním věku. Ze stabilizátorů nálady lithium a valproát jsou považovány za teratogenní. Expozice lithiu v prvním trimestru gravidity zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních anomálií a spontánních potratů, z druhé strany je nutné zvážit vysoké riziko rekurence onemocnění při vysazení úspěšné lithioprofylaxe. Při plánovaném hodnocení je vhodné vysadit lithium alespoň v prvním trimestru. Dále je doporučována monoterapie a podávání dvakrát denně.²¹

V případě neúspěchu léčby přicházejí v úvahu u všech fázích onemocnění různé kombinace stabilizátorů nálady nebo stabilizátorů nálady s antipsychotiky druhé generace; u bipolární deprese i kombinace s antidepresivy nebo adjuvantní léčby novými psychostimulanciemi. Modafinil a armodafinil působí více lokálně, nezvyšují

dopamin v nukleus akumbens, mají méně kardiovaskulárních nežádoucích účinků a menší potenciál abúzu.²² Před změnou léčebné strategie je při podávání stabilizátorů nálady nezbytná kontrola jejich hladin, eventuálně úprava dávky. Optimální hladiny lithia se pohybují v rozmezí 0,5–1,1 mE/l dle fáze onemocnění, u antiepileptik vycházíme z údajů u neurologických onemocnění, tj. u valproátu 50–125 mikrogramů/l a u karbamazepinu 4–12 mikrogramů/l. Z rozboru léčby hospitalizovaných (tj. převážně nereagujících dostatečně na ambulantní léčbu) nemocných s BP na psychiatrické klinice v Brně během dvou let jsme zjistili, že pacienti byli častěji hospitalizováni pro deprese než pro mánii a jedna čtvrtina byla hospitalizována během sledovaného období opakovaně. Preferovanou léčebnou strategií byla u manických i depresivních epizod kombinace stabilizátoru nálady a atypického antipsychotika. Nejvíce užívaným antipsychotikem byl olanzapin a quetiapin, nejvíce užívaným stabilizátorem nálady valproát.²³

PERSPEKTIVA A ZÁVĚR

Snadno dostupné a bezpečné jsou kombinace klasické léčby s nutraceutiky (kyselina listová, vitamin D). Nadějně jsou kombinace s látkami chránícími mitochondrie. Dalším perspektivním přístupem je snaha zlepšit kognici. Kognitivní dysfunkce u BP může přetrvávat i v euthymii a může souviset s nedostačujícím fungováním v profesním a společenském životě. Ovlivnění kognice zlepšuje fungování ovlivněním příslušných neurálních systémů, zpracováním informací a zlepšením adaptability neurálních systémů. Obecně ke strategiím zlepšujícím kognici patří kromě aplikace exogenních látek behaviorální intervence a neuromodulace. Tyto aspekty léčby jsou zatím v počátečním stadiu klinického výzkumu.²⁴ Ve výzkumu jsou perspektivní integrované přístupy k výzkumu (včetně nové generace tzv. „omics“ technik) a identifikace diagnostických a prediktivních biomarkerů, které mohou být současně novými léčebnými cíli.

LITERATURA

- Protiva M. Recent news in the chemistry and pharmacology of neuroleptics with special regard to the work carried out in Czechoslovakia. *Pharmazie* 1986; 41: 225–232.
- Leon AC. Evolution of psychopharmacology trial design and analysis: six decades in the making. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 331–340.
- Wegener G, Rujescu D. The current development of CNS drug research. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1687–1693.
- Saunders EFH, Nazir R, Kamali M et al. Gender differences, clinical correlates, and longitudinal outcome of bipolar disorder with comorbid migraine. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 512–519.
- Češková E. Antiepileptika v psychiatrii. *Neurologie pro praxi* 2010; 11: 188–190.
- McIntyre RS, Mancini DA, Pearce MM et al. Mood and psychotic disorders and type 2 diabetes. A metabolic triad. *Can J Diabetes* 2005; 29: 122–132.
- Garzía-Rizo C, Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E et al. „Is bipolar disorder an endocrine condition?“ Glucose abnormalities in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 129: 75–76.
- Machado-Vieira R, Soeiro-de-Souza MG, Richards EM et al. Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder. Developing treatments using an integrated translational approach. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 84–95.
- Hroudova J, Fisar Z. Connectivity between mitochondrial functions and psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 130–141.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder update 2013. *Bipolar Disorders* 2013; 15: 1–44.
- Doubek P, Praško J, Masopust J. Bipolární afektivní porucha. In: Raboch J et al. *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014: 82–98.
- Grunze H, Azorin JM. Clinical decision making in the treatment of mixed states. *W J Biol Psychiatry* 2014; 15: 355–368.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorder: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 154–219.
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349–352.
- Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Volk J et al. Reduced mortality of manic-depressive patients in long-term lithium treatment: an international collaborative study by IGSLI. *Psychiatry Res* 1991; 36: 329–331.
- De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252–256.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250–260.
- Baastrup PC. Lithium in prophylaxis. *Curr Psychiatry Ther* 1969; 9: 125–131.
- Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 578–593.
- Zohar J, Nutt D, Kupfer J et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1005–1014.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: A prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 785–794.
- Corp SA, Gitlin MJ, Altshuler LL. A review of the use of stimulants and stimulant alternatives in treating bipolar depression and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 1010–1018.
- Češková E. Léčba bipolární deprese v klinické praxi. *Čes a slov Psychiat* 2012; 108: 177–181.
- Keshavan MS, Vinogradov S, Rumsey J, Sherrill J, Wagner A. Cognitive training in mental disorders: update and future directions. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 510–522.